

グルタミン酸受容体の活性化のためのエネルギー移動に関する研究

久保 稔 [大阪大学大学院基礎工学研究科/博士研究員]
(前 北海道大学大学院理学研究科/博士課程)

背景・目的

アゴニストによる受容体の活性化機構を理論的に解明することは、薬物分子設計にとって必須でありかつ急務でもある。本研究の目的は、受容体の活性化機構を理論的に解明し、受容体活性化の要因となるアゴニストの性質をつきとめることである。

タンパク質の構造変化には、その構造の柔軟さや振動状態が重要であることが明らかにされている。アゴニストが受容体を活性化する機構は、アゴニストが受容体の特定の振動モードを励起することであると考えられる。しかし、受容体の振動励起が引き起こすダイナミクスは、まだ明らかにされていないのが現状である。

内容・方法

本研究はイオンチャネル型グルタミン酸受容体をモデルとして用いた。この受容体は脳内の主要な興奮性シナプス伝達になっており、学習・記憶といった高次機能に対する役割や、またこの受容体の異変がアルツハイマー病などの痴呆症を含む脳の疾患の原因となっていることが示されている。

アゴニストのGluR2(グルタミン酸受容体サブユニットの一つ)への結合には、アミノ酸残基Arg485が重要であることが結晶構造から示唆されている。またわれわれは過去の研究から、アゴニストの結合によってArg485側鎖の変角振動がサブピコ秒で振動励起することをすでに明らかにした。そこで本研究では、Arg485側鎖の変角振動のみを振動励起させたGluR2リガンド結合ドメインを初期状態として用意し、振動励起エネルギーの移動経路および振動励起エネルギーが引き起こすダイナミクスを、分子動力学法を用いてシミュレートする。計算のための構造モデルにはArmstrongらによって決定された結晶構造(PDBID:1FTO)を用い、また分子動力学計算プログラムには「PRESTO」を利用した。

結果・成果

タンパク質の振動緩和については、ミオグロビンに関して多くの知見が得られており、ヘムの振動励起エネルギーの大部分は数ピコ秒で散逸してしまうことが明らかにされている。Arg485の振動励起が引き起こすグルタミン酸受容体のダイナミクスも、ピコ秒の時間オーダーのダイナミクスが重要であると考えられる。

Arg485の振動エネルギーは、0.5ピコ秒以内にLys730へ移動した。その後、主鎖に沿ってJ-ヘリックスへと移動し、3ピコ秒

でJ-ヘリックスの原子に変位を与えた。Arg485からLys730への振動エネルギー移動は静電相互作用によって、またLys730からJ-ヘリックスへの振動エネルギー移動はファンデルワールス相互作用によって起こったと考えられた。受容体は2段階の二量体化によって四量体を形成しているが、J-ヘリックスは2番目の二量体化におけるサブユニット間の結合に重要な部位である。つまり、Arg485の振動励起エネルギーは、数ピコ秒後にサブユニット間の結合に摂動を与えることが明らかにされた。

グルタミン酸受容体と同様のイオンチャネル型受容体であるニコチン受容体に関しては、アゴニストの結合によってサブユニットの回転が起こることが、Unwinらによって実験で明らかにされている。このサブユニットの回転は、イオンチャネルの開口に重要であることも示されている。サブユニットの回転が起こるメカニズムについては、リガンド結合部位が存在するサブユニットとその隣のサブユニットとの間の結合領域がアポ状態では歪んでおり、アゴニストの結合がその構造の歪みを緩和することによってサブユニットの回転が起こる、と考えられている。グルタミン酸受容体の場合も、Arg485からJ-ヘリックスへと移動した振動エネルギーが、サブユニット間の結合部位の構造を緩和することによってサブユニットの回転を誘起し、イオンチャネルの開口を導くことが期待される。

受容体を活性化するためのアゴニストの性質として、アゴニストは受容体と振動相互作用して受容体を振動励起できるような振動モードを持っていることが挙げられるであろう。

今後の展望

本研究は、振動エネルギー移動によるグルタミン酸受容体リガンド結合ドメインのダイナミクスを分子動力学法を用いてシミュレートし、リガンド結合部位の局所的な振動励起に対して応答を示す領域を発見した。その領域はサブユニット間の結合部位であった。膜貫通部位の三次構造はまだ明らかにされていないため、現段階では、サブユニット間の結合領域や膜貫通部位のダイナミクスに関してはニコチン受容体の知見から予測するしかなかった。膜貫通部位の三次構造が解明されたときには、本研究のシミュレーションの続きを行なって、グルタミン酸受容体でもサブユニットの回転が起こることを確かめる必要がある。

また新薬設計のためには、個々の受容体に対してその受容体の振動励起に必要なアゴニストの振動モードを明らかにし、その振動モードを持っており且つaffinityの高い分子を設計するプログラムを開発する必要がある。